

US 4765983
⑯ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 582 941

⑫ N° d'enregistrement national :

86 08051

⑮ Int Cl⁴ : A 61 K 9/70, 47/00.

⑯

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑰ Date de dépôt : 4 juin 1986.

⑲ Priorité : JP, 5 juin 1985, n° 121.849/1985.

⑳ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 12 décembre 1986.

㉑ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

㉒ Demandeur(s) : Société dite : YAMANOUCHI TRADING Co., Ltd, Société dite : KYUKYU PHARMACEUTICAL Co. Ltd et Société dite : SQUIBB JAPAN Inc. — JP.

㉓ Inventeur(s) : Hitoshi Takayanagi et Yoshihiro Sawai

㉔ Titulaire(s) :

㉕ Mandataire(s) : Cabinet André Lemonnier.

㉖ Rubans médicaux adhésifs pour la muqueuse buccale.

㉗ La présente invention concerne un ruban médical adhésif pour la muqueuse buccale.

Le ruban médical adhésif conforme à l'invention comprend une couche support 1 composée d'un polymère soluble dans l'intestin et au moins une couche 2 contenant du médicament, composée d'un polymère hydro-soluble contenant au moins une sorte d'agent antiphlogistique et analgésique stéroïde ou non stéroïde, la surface 3 de la couche 2 pouvant adhérer à la muqueuse buccale.

Le ruban est utilisable pour le traitement des affections buccales telles que la stomatite.



FR 2 582 942 - A1

Rubans médicaux adhésifs pour la muqueuse buccale.

L'invention concerne un ruban médical adhésif pour la muqueuse buccale qui présente des qualités antiphlogistiques et analgésiques lorsqu'on l'applique à des parties lésées de la cavité buccale. Plus particulièrement, l'invention concerne
5 un ruban médical adhésif pour la muqueuse buccale comprenant une couche support composée d'un polymère soluble dans l'intestin et une couche contenant du médicament, composée d'un polymère hydrosoluble contenant au moins une espèce de médicament antiphlogistique et analgésique, stéroïde ou non stéroïde.

10

Jusqu'ici, pour le traitement par exemple de la stomatite, on a utilisé un onguent, un médicament liquide ou un comprimé (destiné à adhérer). Cependant, un onguent ou un médicament liquide se dissout dans la salive à la température du corps
15 en un court laps de temps après l'application et est avalé,

de sorte qu'on ne peut pas attendre de ces médicaments un effet médical de longue durée de même que, puisque, dans le cas où on applique le médicament ci-dessus décrit, il y a une variation sur chaque quantité appliquée le dosage d'une quantité constante est difficile.

5

D'un autre côté, un comprimé peut maintenir l'effet médical pendant un laps de temps prolongé et remédier à l'inconvénient de la variation du dosage, mais il est difficile d'appliquer le médicament avec précision à la partie atteinte de la cavité

10 buccale étant donné que son diamètre est seulement de quelques millimètres. En outre, étant donné qu'un tel comprimé a une épaisseur d'un peu plus de 1 mm, il donne une sensation désagréable quand il est appliqué à une partie de la cavité buccale et par suite, il n'est pas facile d'appliquer un comprimé, ce
15 qui a parfois pour effet que le médicament tombe de la partie sur laquelle il est appliqué. En conséquence, on ne peut parfois pas attendre un effet médical sûr dans le cas du comprimé.

20 A la suite de diverses recherches sur la forme optimale d'un médicament adhésif pour ce genre d'usage, les inventeurs sont arrivés à cette conclusion que le médicament doit être sous une forme capable de couvrir une zone relativement large étant donné qu'une partie atteinte est dans une position incommodante pour
25 l'observation depuis l'extérieur et que le médicament doit être sous une forme donnant la moins possible de sensation désagréable.

Il est nécessaire que le médicament remplissant ces conditions
30 soit sous forme de pellicule, qu'il soit comestible et qu'il soit soluble dans l'eau, mais ces conditions à elles seules sont encore insuffisantes et, en outre, la forme de médicament doit être aussi mince que possible et doit contenir une quantité suffisante du médicament.

35

Le but de l'invention est, en conséquence, de fournir un ruban

médical adhésif à libération lente pour la muqueuse buccale qui soit un médicament adhésif sous forme de pellicule et dont la couche contenant le médicament soit au moins soluble dans l'eau et se dissolve graduellement pour faire durer l'effet 5 médicamenteux.

Dans un tel ruban médical adhésif pour la muqueuse buccale, il est indispensable de mélanger, disperser ou dissoudre uniformément un médicament antiphlogistique et analgésique dans 10 une pellicule de polymère hydrosoluble mais on ne peut pas atteindre le but susdit de l'invention simplement en l'appliquant sûr ou en l'enrobant dans la pellicule. Dans le cas où on applique ou enduit un tel médicament, il faut une structure à plusieurs couches pour protéger la pellicule, ce qui accroît 15 l'épaisseur de la pellicule médicament et aussi rend compliqué le stade de fabrication. En outre, dans le cas de l'enrobage, le médicament enrobé ne peut pas recouvrir suffisamment une partie atteinte et, par suite, on ne peut pas s'attendre à un effet médical suffisant.

20 Ainsi, la présente invention a pour objet un ruban médical adhésif pour la muqueuse buccale comprenant une couche support composée d'un polymère soluble dans l'intestin et au moins une couche contenant le médicament, composée d'un polymère hydro- 25 soluble contenant au moins une sorte de médicament antiphlogistique et analgésique.

L'invention sera décrite plus en détail ci-après avec référence aux dessins ci-annexés dans lesquels:

30 La figure 1 est une vue en coupe schématique agrandie illustrant un mode de réalisation du ruban médical adhésif de l'invention comportant une couche de médicament; la figure 2 est une vue en coupe schématique agrandie illustrant un autre mode de réalisation du ruban, comportant deux couches de médicament;

la figure 3 une vue en coupe schématique d'un dispositif d'essai utilisé pour l'essai de dissolution; la figure 4 est un graphique montrant les taux de libération de la substance active des rubans médicaux adhésifs des exemples 9 à 13; la figure 5 est un graphique montrant les taux de libération de la substance active des rubans médicaux adhésifs des exemples 10 et 14; la figure 6 est un graphique montrant les taux de libération de la substance active des rubans médicaux adhésifs des exemples 15 et 16; la figure 7 est un graphique montrant les taux de libération de la substance active des rubans médicaux adhésifs des exemples 17 et 18, et la figure 8 est un graphique montrant les taux de libération de la substance active des rubans médicaux adhésifs des exemples 19 et 20.

Un agent antiphlogistique et analgésique stéroïde possède généralement une excellente activité anti-inflammatoire, peut être facilement mis sous la forme d'une préparation durable et, par suite, peut avantageusement être utilisé dans l'invention. Bien entendu, on peut aussi utiliser dans l'invention un médicament non stéroïde ayant une excellente activité anti-inflammatoire.

Comme médicaments stéroïdes, il y a l'acétonide de triamcinolone, l'acétonide de fluocinolone, la dexaméthasone, l'acétate de dexaméthasone, l'acétate d'hydrocortisone, la prednisolone, le valérate de prednisolone, le valérate de bétaméthasone et le propionate de bêclométhasone, etc. On peut les utiliser seuls ou sous forme de leurs mélanges. D'autre part, comme médicaments non stéroïdes, il y a l'indométhacine, le dichlofénac-sodium, le bufexamac, l'ibuprofenpiconol, le flufenamate de butyle et le bendazac et on peut les utiliser seuls ou sous forme de leurs mélanges.

Le polymère hydrosoluble constituant dans l'invention la couche contenant le médicament est un polymère pouvant se dissoudre principalement dans la cavité buccale ou l'estomac et des exemples spécifiques d'un tel polymère sont la polyvinyl-

5 pyrrolidone (appelée ci-après en abrégé PVP), la gélatine, l'alcool polyvinyle (PVA), le polyacrylate de sodium, la sodium-carboxyméthylcellulose (NaCMC), l'amidon, la gomme xanthane, la gomme karaya, l'alginate de sodium, la méthyl-cellulose (MC), les polymères carboxyvinyliques, l'agar-agar,
10 l'hydroxypropylcellulose, en particulier celle fortement substituée (HPC-H), etc. La couche qui dans l'invention contient le médicament est principalement composée d'un ou plusieurs de ces polymères.

15 En outre, dans l'invention, le polymère hydrosoluble comprend aussi un polymère gonflant dans l'eau tel que l'hydroxypropyl-cellulose faiblement substituée (HPC-L).

On détermine l'épaisseur de la couche contenant le médicament, 20 composée du polymère hydrosoluble et du médicament, en considérant sa vitesse de dissolution, la durée d'action du médicament et la sensation désagréable qui peut être produite. Autrement dit, si l'épaisseur de la couche est trop faible, le polymère hydrosoluble se dissout trop rapidement, bien que la 25 vitesse de dissolution puisse différer selon la nature du polymère et, de ce fait, l'épaisseur est supérieure à 20 µm, de préférence supérieure à 30 µm. D'autre part, l'épaisseur maximale est de 300 µm, de préférence 200 µm, bien qu'elle soit fonction de la différence de sensibilité des individus à la 30 présence du ruban.

La couche de médicament peut être composée d'une seule couche mais elle est de préférence composée de deux ou plusieurs couches. Dans le cas de deux couches, la couche (couche II) qui 35 adhère à la membrane muqueuse est composée d'une couche à dissolution rapide et l'autre couche (couche I) est composée

d'une couche à dissolution lente pour contrôler la dissolution de la couche médicament ou bien on augmente la concentration du médicament dans la couche II, de sorte que l'on obtient un ruban médical adhésif ayant une propriété d'action rapide et 5 une propriété d'efficacité de longue durée. D'autre part, en utilisant une couche à dissolution rapide comme couche II, on augmente l'adhérence initiale du ruban médical adhésif à la membrane muqueuse. Pour former la couche de pellicule à dissolution rapide ou la couche de pellicule à dissolution lente, 10 on peut former chaque couche en choisissant convenablement le polymère hydrosoluble en fonction de la nature de la couche.

Dans l'invention, on peut utiliser simultanément deux ou plusieurs médicaments et quand la couche de médicament est composée de deux ou plusieurs couches, chaque couche peut, bien entendu, contenir un médicament différent. Il est appropriée que la proportion du médicament soit d'environ 0,05 à 1,0 partie en poids pour un médicament stéroïde et d'environ 0,5 à 5,0 parties en poids pour un médicament non stéroïde.

20 Comme polymère soluble dans l'intestin, (c'est-à-dire le polymère qui est dissous dans les intestins) constituant la couche support de l'invention, il y a le phtalate d'hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMCP), l'acétate-phtalate de cellulose (CAP), 25 la carboxyméthyléthylcellulose (CMEC), le poly-(acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle) (par exemple l'Eudragit L.S., marque, fabriqué par Röhm Pharma GmbH), le shellac, etc.

La couche support composée d'un tel polymère soluble dans l'intestin fonctionne de manière à empêcher la forme du ruban médical adhésif de s'affaisser ou de se déformer et à empêcher aussi la face (face antérieure) du ruban adhésif médical opposée à la face qui adhère à la membrane muqueuse d'adhérer à une autre membrane muqueuse. D'autre part, si on ne prévoit pas de 35 couche support, la face frontale qui n'adhère pas à la membrane muqueuse se dissout aussi, de sorte que le médicament contenu

dans cette partie se perd en vain tandis que la durabilité de l'action est réduite. Toutefois, on empêche ces inconvénients par la formation de la couche support selon l'invention. Il est évident aussi, d'après la figure 4 expliquée plus loin, que 5 lorsque la couche support est formée, la dissolution d'une telle partie se produit à peine (c'est-à-dire que la dissolution inutile est très réduite). En outre, quand la couche support est formée sur une couche médicamenteuse qui est composée de deux couches pour obtenir une propriété d'action rapide et une propriété d'action de longue durée, on peut encore accroître sa 10 propriété d'action de longue durée. Il est approprié que l'épaisseur de la couche support soit d'environ 2 à 20 µm.

Quand on prépare chaque couche, il est préférable d'utiliser un agent amollissant. Le propylèneglycol, la glycérine, le poly- 15 éthylèneglycol 400, la triacétine, etc. sont cités comme agents amollissants. Pour la couche de médicament, le propylèneglycol, la glycérine, le polyéthylèneglycol 400, etc. sont appropriés. Et pour la couche support, le propylèneglycol, la triacétine, etc. sont appropriés.

20 Le solvant que l'on utilise pour dissoudre les constituants de la couche médicamenteuse n'est pas particulièrement limité mais l'éthanol, l'eau, etc. sont appropriés. D'autre part, comme solvant utilisé pour dissoudre les constituants de la couche 25 support, on utilise un ou des solvants organiques qui peuvent dissoudre le polymère soluble dans l'intestin, mais on utilise de préférence l'éthanol, le chlorure de méthylène, etc.

On prépare de la façon suivante le ruban médical adhésif de 30 l'invention.

On dissout les constituants de la couche support dans le solvant organique et on étale la solution obtenue sur un papier anti-adhésif puis on sèche pour former une couche support puis on 35 étale dessus la solution que l'on obtient en dissolvant les constituants de la couche médicamenteuse dans le solvant et on

sèche pour former le ruban médical adhésif. Dans le cas de deux couches médicaments, on étale sur la première couche médicamente la solution qui est obtenue en dissolvant les constituants de la seconde couche médicamente dans le solvant et on 5 sèche pour former la seconde couche médicamente.

En outre, si nécessaire, on utilise une pellicule de recouvrement pour protéger la couche médicamente.

10 Dans l'invention, il existe une ou plusieurs sortes de médicaments antiphlogistiques et analgésiques stéroïdes ou non stéroïdes dans une pellicule de polymère hydrosoluble, avec la dissolution de la pellicule dans la cavité buccale, les médicaments agissent directement sur la partie atteinte de la 15 cavité buccale sur laquelle adhère la pellicule. En particulier, étant donné que le ruban médical adhésif de l'invention adhère complètement à la membrane muqueuse dans la cavité buccale et que son activité antiphlogistique et analgésique agit directement sur la partie atteinte sur la totalité de la zone d'adhérence, le ruban médical adhésif de l'invention présente la 20 caractéristique structurelle d'adhérer facilement sur la partie atteinte et il peut aussi développer de façon précise l'activité antiphlogistique et analgésique sur la partie atteinte, à la différence du cas d'un comprimé ou d'un enrobage ou de 25 l'enduction du médicament dans ou sur une pellicule. En particulier, un effet remarquable de l'invention est que l'effet médical peut être assuré immédiatement après avoir collé le ruban. De même, le ruban médical adhésif de l'invention a une bonne propriété d'action de longue durée.

30

Le ruban médical adhésif de l'invention est particulièrement utile pour le traitement de la stomatite.

En outre, quand on applique le ruban médical adhésif de l'invention à une partie atteinte de la cavité buccale, on peut placer 35 un ruban médical adhésif d'une dimension appropriée sur la

partie atteinte au moyen d'un doigt propre ou de pincettes de manière que le ruban recouvre la partie atteinte (sa couche de médicament est collée à la partie atteinte).

- 5 Ensuite, la méthode d'essai pour la dissolution des médicaments et ses résultats sont indiqués ci-dessus.

(1) Méthode d'essai :

- 10 En modifiant partiellement le dispositif d'essai de dissolution selon la Pharmacopée japonaise, on a préparé un dispositif d'essai de dissolution pour rubans médicaux adhésifs, tel que représenté sur la figure 3 et on a effectué l'essai de dissolution en utilisant le dispositif. Comme représenté sur la figure 15 3, le dispositif d'essai se compose d'un becher e muni d'une pale rotative c et il contient une solution de soluté physiologique d (30°C). Un échantillon a ($3 \times 3 \text{ cm}$) est collé sur une plaque de bakérite b.
- 20 On a collé une couche support d'un échantillon sur la plaque de bakérite du dispositif d'essai en utilisant un ruban adhésif à double face et on a placé dans le becher 900 ml de solution de soluté physiologique préalablement chauffée à 37°C et on a brassé. Tout en brassant continuellement à 100 tours/mn 25 à une température de $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, on a échantillonné 20 ml de la solution pendant un temps défini et on a introduit chaque fois la même quantité de solution de soluté physiologique. On a mesuré le pouvoir absorbant de chaque échantillon en utilisant un spectromètre à ultraviolet et on a calculé la vitesse de 30 dissolution.

(2) Résultat :

- Les résultats concernant les Exemples 9 à 13 (médicament : 35 acétonide de triamcinolone) sont indiqués sur la figure 4 des dessins ci-joints. Comme le montre la figure, étant donné que

l'échantillon de l'Exemple 9 présente une bonne propriété de dissolution initiale, il peut présenter une bonne propriété d'action rapide mais sa propriété d'action de longue durée n'est pas suffisante.

5

Les échantillons des Exemples 10 et 11 ont une propriété de dissolution initiale insuffisante et, par suite, ils sont un peu inférieurs en ce qui concerne la propriété d'action rapide.

- 10 L'échantillon de l'Exemple 12 se compose de deux couches stratifiées constituées par la couche de l'Exemple 9 et la couche de l'Exemple 10 et l'échantillon de l'Exemple 13 se compose de deux couches stratifiées constituées par la couche de l'Exemple 9 et la couche de l'Exemple 11 (toutefois, l'épaisseur de chaque couche dans les Exemples 12 et 13 est la moitié de celle de la couche des Exemples 9, 10 et 11). Dans ces cas, les échantillons sont meilleurs à la fois en ce qui concerne la propriété de dissolution initiale et la propriété d'action de longue durée.

20

- En outre, on a effectué le même essai en collant la couche de médicament (couche II) du ruban médical adhésif de l'Exemple 9 sur la plaque de bakérite en utilisant un ruban adhésif à double face et le résultat est indiqué sur la figure 4 par -■-.
25 Ainsi qu'il est évident d'après le résultat, on peut voir que le ruban médical adhésif est à peine dissous par le côté de la couche support. Sur la figure 4, —●— représente l'Exemple 9, —○— l'Exemple 10, —△— l'exemple 11, ---●--- l'Exemple 12 et ---△--- l'Exemple 13.

30

- Les résultats des essais concernant les Exemples 10 et 14 (médicament : acétonide de triamcinolone), les Exemples 15 et 16 (médicament : dexaméthasone), les Exemples 17 et 18 (médicament : acétate d'hydrocortisone) et les Exemples 19 et 20 (médicament : indométhacine) sont représentés sur les figures 5 à 8.

Dans tous les cas, les rubans médicaux adhésifs ayant des doubles couches de médicament sont supérieurs en ce qui concerne leur propriété de dissolution initiale et meilleurs en ce qui concerne leur propriété d'action rapide et de longue 5 durée.

Sur ces figures, —○— représente l'Exemple 10 (figure 5),
l'Exemple 15 (figure 6), l'Exemple 17 (figure 7) et l'Exemple
10 19 (figure 8) et ---o--- représente l'Exemple 14 (figure 5),
l'Exemple 16 (figure 6), l'Exemple 18 (figure 7) et l'Exemple
20 (figure 8).

Les Exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention mais non à la limiter en aucune façon.

15 Tout d'abord, la figure 1 représente un mode de réalisation du ruban médical adhésif de l'invention comportant une seule couche contenant du médicament et composé de la couche support 1 et d'une couche 2 contenant du médicament. En outre, la référence 3 désigne la surface adhésive.

De même, la figure 2 représente un autre mode de réalisation du ruban médical adhésif de l'invention présentant une double couche contenant du médicament et composé d'une couche support 25 1 et d'une couche contenant du médicament 2, qui est composée de la couche I 2a et de la couche II 2b. La référence 3 désigne aussi la surface adhésive.

EXEMPLE 1

30 Dans 1000 parties en poids d'éthanol, on a dissous 50 parties en poids d'alcool polyvinyle, 20 parties en poids d'hydroxypropylcellulose fortement substituée et 20 parties en poids d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée. On a aussi 35 dissous 0,1 partie en poids d'acétonide de triamcinolone dans 9,9 parties en poids de propylèneglycol sous chauffage.

On a mélangé les deux solutions en brassant pour obtenir un produit liquide homogène. D'autre part, on a dispersé 90 parties en poids de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose et 10 parties en poids de triacétine dans 250 parties en poids d'éthanol

5 et après y avoir ajouté 250 parties en poids de chlorure de méthylène, le mélange a été brassé pour obtenir un liquide homogène pour le support. Puis on a étalé le liquide pour le support sur un papier antiadhésif puis on a séché pour former une couche support de 20 µm d'épaisseur et alors, on a étalé

10 dessus le produit liquide ci-dessus décrit contenant de l'acétonide de triamcinolone et on l'a séché pour former un ruban médical adhésif du type à deux couches (présentant une couche contenant du médicament) ayant une épaisseur d'environ 150 µm.

15

EXEMPLE 2

Dans 250 parties en poids d'éthanol, on a dissous 50 parties en poids de polyvinylpyrrolidone, 9,9 parties en poids de propylèneglycol et 0,1 partie en poids d'acétonide de triamcinolone sous brassage. D'autre part, on a ajouté 40 parties en poids d'amidon à 20 parties en poids d'eau, puis on a chauffé. On a mélangé les deux solutions sous brassage pour obtenir un liquide homogène. En étalant le liquide sur la couche support formée comme dans l'Exemple 1 et en séchant, on a obtenu un

25 ruban médical adhésif d'environ 150 µm d'épaisseur.

EXEMPLE 3

En suivant le même processus que dans l'Exemple 2, si ce n'est

30 que l'on a utilisé 40 parties en poids de gélatine au lieu d'amidon, on a obtenu un ruban médical adhésif. L'épaisseur était d'environ 150 µm.

EXEMPLE 4

En suivant le même processus que dans l'Exemple 1, en utilisant 1,0 partie en poids d'indométhacine comme agent antiphlogistique et analgésique et 9,0 parties en poids d'un agent amollissant, le polyéthylèneglycol 400, on a obtenu un ruban médical adhésif d'environ 150 µm d'épaisseur.

EXEMPLE 5

10 En suivant le même processus que dans l'Exemple 1, en utilisant 1,0 partie en poids de diclofénac-sodium comme agent antiphlogistique et analgésique, 50 parties en poids de polyacrylate de sodium et 40 parties en poids d'amidon comme agent filmogène, 15 9,0 parties en poids de glycérol comme agent amollissant et 500 parties en poids d'eau comme solvant, on a obtenu un ruban médical adhésif d'environ 150 µm d'épaisseur.

EXEMPLE 6

20 En suivant le même processus que dans l'Exemple 5, si ce n'est qu'on a utilisé 40 parties en poids de gélatine au lieu d'amidon comme agent filmogène, on a préparé un ruban médical adhésif d'environ 150 µm d'épaisseur.

25

EXEMPLE 7

On a étalé sur un papier antiadhésif un mélange de 90 parties en poids de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, 10 parties 30 en poids de triacétine, 250 parties en poids d'éthanol et 250 parties en poids de chlorure de méthylène et on a séché pour former une pellicule soluble dans l'intestin (couche support) d'environ 15 µm d'épaisseur. On a aussi étalé sur la pellicule soluble dans l'intestin un mélange de 0,1 partie en poids 35 d'acétonide de triamcinolone comme médicament dans une pellicule à faible dissolution (couche I), 9,9 parties en poids de

propylèneglycol, 30 parties en poids de polyvinylpyrrolidone, 60 parties en poids d'hydroxypropylcellulose fortement substituée et 2000 parties en poids d'éthanol et on a séché pour obtenir une pellicule à double couche ayant environ 5 115 µm d'épaisseur. On a aussi étalé sur la pellicule à faible dissolution un mélange de 0,1 partie en poids d'acétonide de triamcinolone comme médicament pour former une pellicule à dissolution rapide (couche II), 9,9 parties en poids de propylèneglycol, 60 parties en poids de polyvinylpyrrolidone, 10 30 parties en poids d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée et 500 parties en poids d'éthanol et on a séché pour obtenir un ruban médical adhésif à trois couches (présentant deux couches contenant du médicament) d'environ 130 µm d'épaisseur.

15

EXEMPLE 8

On a étalé sur la pellicule soluble dans l'intestin de l'Exemple 7, un mélange de 1,0 partie en poids de diclofénac-sodium 20 comme médicament dans la pellicule à dissolution lente (couche I), 9,0 parties en poids de propylèneglycol, 20 parties en poids de polyvinylpyrrolidone, 70 parties en poids d'amidon et 500 parties en poids d'eau comme solvant et on a séché pour obtenir une pellicule à double couche et aussi en suivant le 25 même processus que dans l'Exemple 7, si ce n'est que l'on a utilisé le diclofénac-sodium au lieu de l'acétonide de triamcinolone comme médicament dans la pellicule à dissolution rapide, on a préparé un ruban médical adhésif à trois couches (présentant deux couches contenant du médicament) d'environ 30 115 µm.

EXEMPLES 9 à 20

Selon le procédé de préparation de l'Exemple 1, avec les formules du Tableau 1, on a préparé les rubans médicaux adhésifs 35 des Exemples 9, 10, 11, 15, 17 et 19.

2582942

15

De même, selon le procédé de préparation de l'Exemple 7, avec les formules du Tableau 1, on a préparé les rubans médicaux adhésifs des Exemples 12, 13, 14, 16, 18 et 20.

5 L'épaisseur de chaque Exemple est de 150 µm.

TABLEAU 1

Exemple N°		1	2	3	4	5	6	7	8
Constituants	Couche								
acétonide de triamcinolone	acétonide de triamcinolone	0,1	0,1	0,1	—	—	—	0,1	—
dexaméthasone	dexaméthasone	—	—	—	—	—	—	—	—
acétate d'hydrocortisone	acétate d'hydrocortisone	—	—	—	—	—	—	—	—
indométhacine	indométhacine	—	—	—	—	—	—	—	—
diclofénac-sodium	diclofénac-sodium	—	—	—	—	1,0	1,0	—	1,0
Médicament									
PVP	PVP	50	50	50	50	50	—	—	30
HPC-H	HPC-H	20	—	—	20	—	—	60	—
HPC-L	HPC-L	20	—	—	20	—	—	—	—
polyacrylate de sodium	polyacrylate de sodium	—	—	—	—	—	50	50	—
amidon	amidon	—	—	40	—	—	40	—	70
gélatine	gélatine	—	—	40	—	—	40	—	—
Matrice filmogène									
Agent amollissant	propylèneglycol	9,9	9,9	9,9	—	—	—	9,9	9,0
	glycérol	—	—	—	—	9,0	9,0	—	—
	polyéthylèneglycol 400	—	—	—	—	—	—	—	—
Solvant	éthanol	1000	250	250	1000	—	500	—	2000
	eau	—	250	250	—	500	500	—	500

Chaque chiffre indique des parties en poids.

TABLEAU 1 (suite 1)

TABLEAU 1 (suite 2)

		Exemple N°											
		Constituants											
		Médicament											
Couche		acétonide de triamcinolone dexaméthasone acétate d'hydrocortisone indométhacine diclofénac-sodium	0,5 — — — —	0,5 — — — —	0,5 — — — —	0,5 — — — —	0,5 — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	18	19	20
Matière filmogène	PVP HPC-H HPC-L polyacrylate de sodium émulsion gélatine	30 — 60 — — — —	30 30 60 — — — —										
Agent amollissant	propylèneglycol glycérol polyéthylèneglycol 400	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —	9,5 — —
Solvant	éthanol eau	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —	1000 —

Couche de médicament (I)

TABLEAU 1 (suite 3)

Revendications

1. Ruban médical adhésif pour la muqueuse buccale, caractérisé par le fait qu'il comprend une couche support composée d'un polymère soluble dans l'intestin et au moins une couche contenant du médicament, composée d'un polymère hydro-soluble contenant au moins une sorte d'agent antiphlogistique et analgésique stéroïde ou non stéroïde.
2. Ruban médical adhésif selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le médicament stéroïde est l'acétoneide de triamcinolone, l'acétonide de fluocinolone, la 10 dexaméthasone, l'acétate de dexaméthasone, l'acétate d'hydrocortisone, la prednisolone, le valérate de prednisolone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de beclométhasone.
- 15 3. Ruban médical adhésif selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le médicament stéroïde est contenu à raison de 0,05 à 1,0 partie en poids.
4. Ruban médical adhésif selon la revendication 1, 20 caractérisé par le fait que le médicament non stéroïde est l'indométhacine, le diclofénac-sodium, le bufexamac, l'ibuprofène piconol, le flufenamate de butyle ou le bendazac.
5. Ruban médical adhésif selon la revendication 4, 25 caractérisé par le fait que le médicament non stéroïde est contenu à raison de 0,5 à 5,0 parties en poids.
6. Ruban médical adhésif selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le polymère hydrosoluble est la 30 polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinyle, le polyacrylate de sodium, l'alginate de sodium, la sodiumcarboxyméthylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, un polymère carboxyvinyle, la gélatine, la gomme xanthène, la gomme karaya, l'amidon, l'agar-agar ou un mélange de 35 ceux-ci.

7. Ruban médical adhésif selon la revendication 1,
caractérisé par le fait que le polymère soluble dans l'intestin est le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, l'acétate-phtalate de cellulose, la carboxyméthyléthylcellulose, le
5 poly(acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle), le shellac ou un mélange de ceux-ci.
8. Ruban médical adhésif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7,
10 caractérisé par le fait que son épaisseur est de 20 à 300 µm.

2582942

1/6

FIG. 1

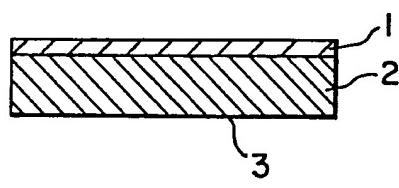


FIG. 2

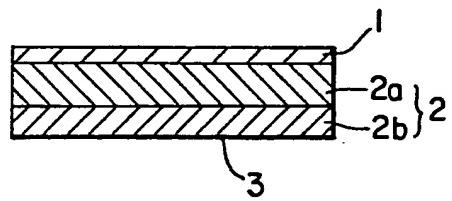


FIG. 3

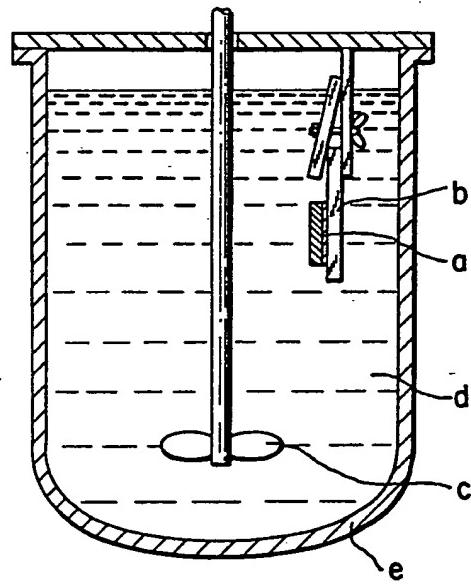
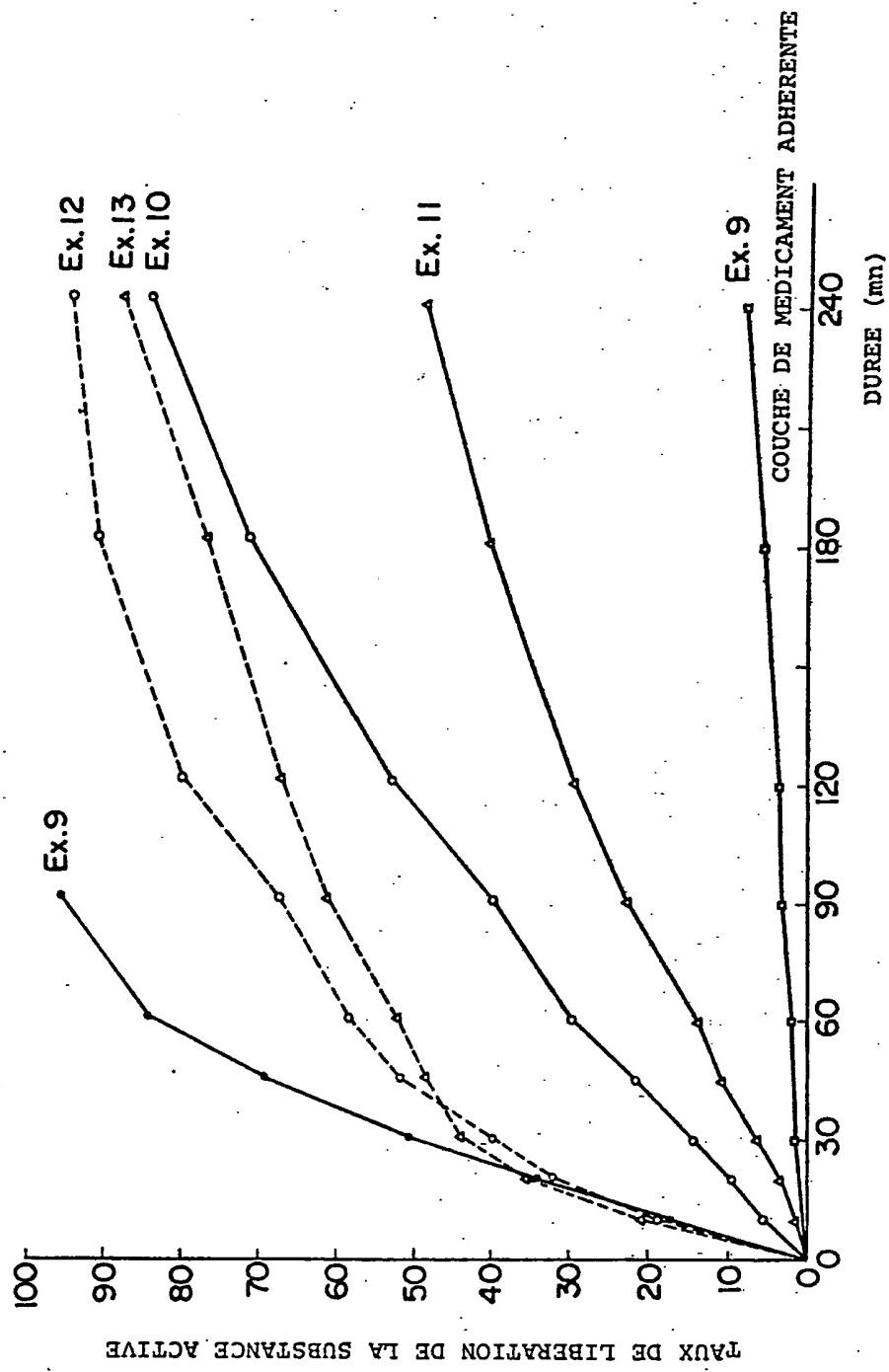


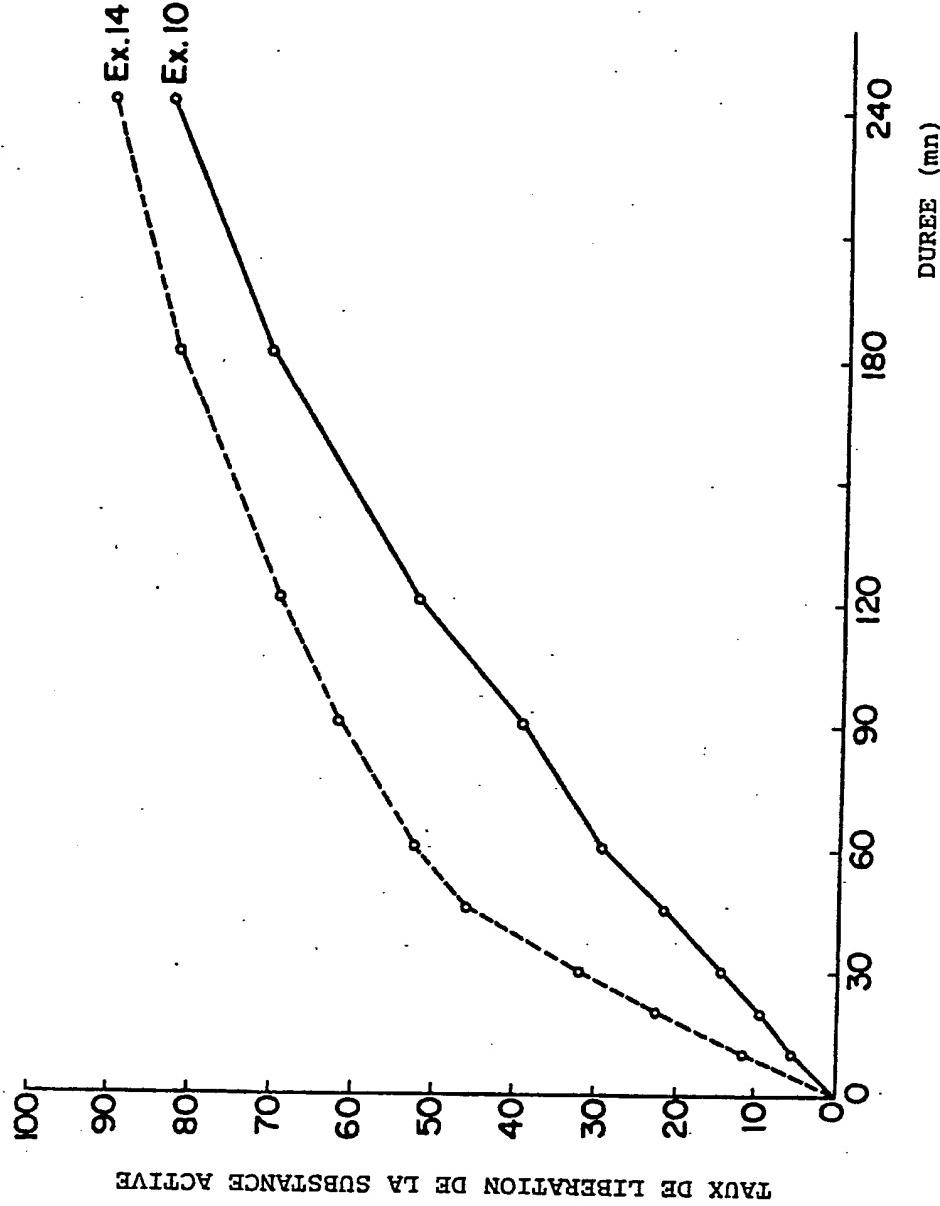
FIG. 4



2582942

3/6

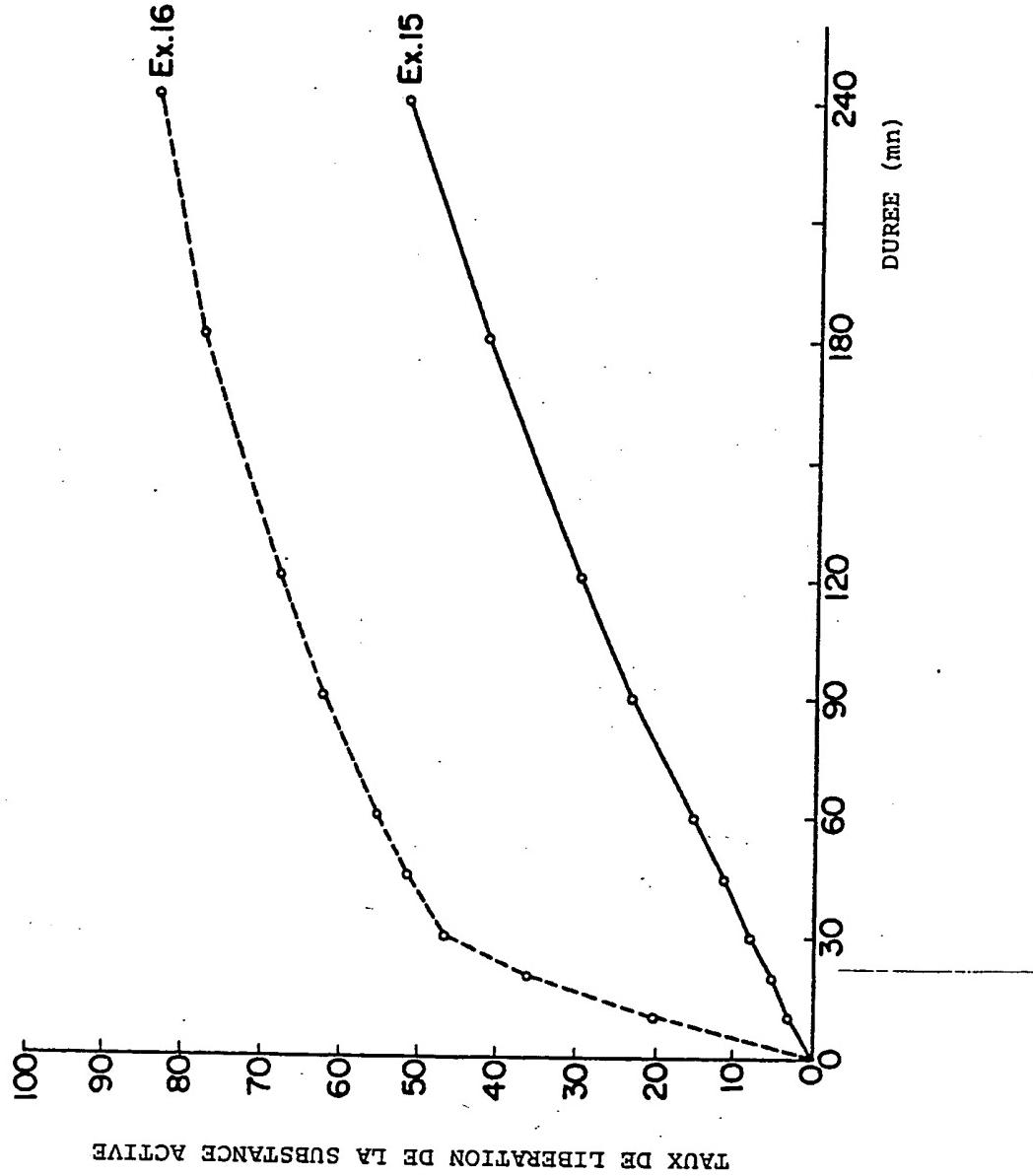
FIG. 5



2582942

4/6

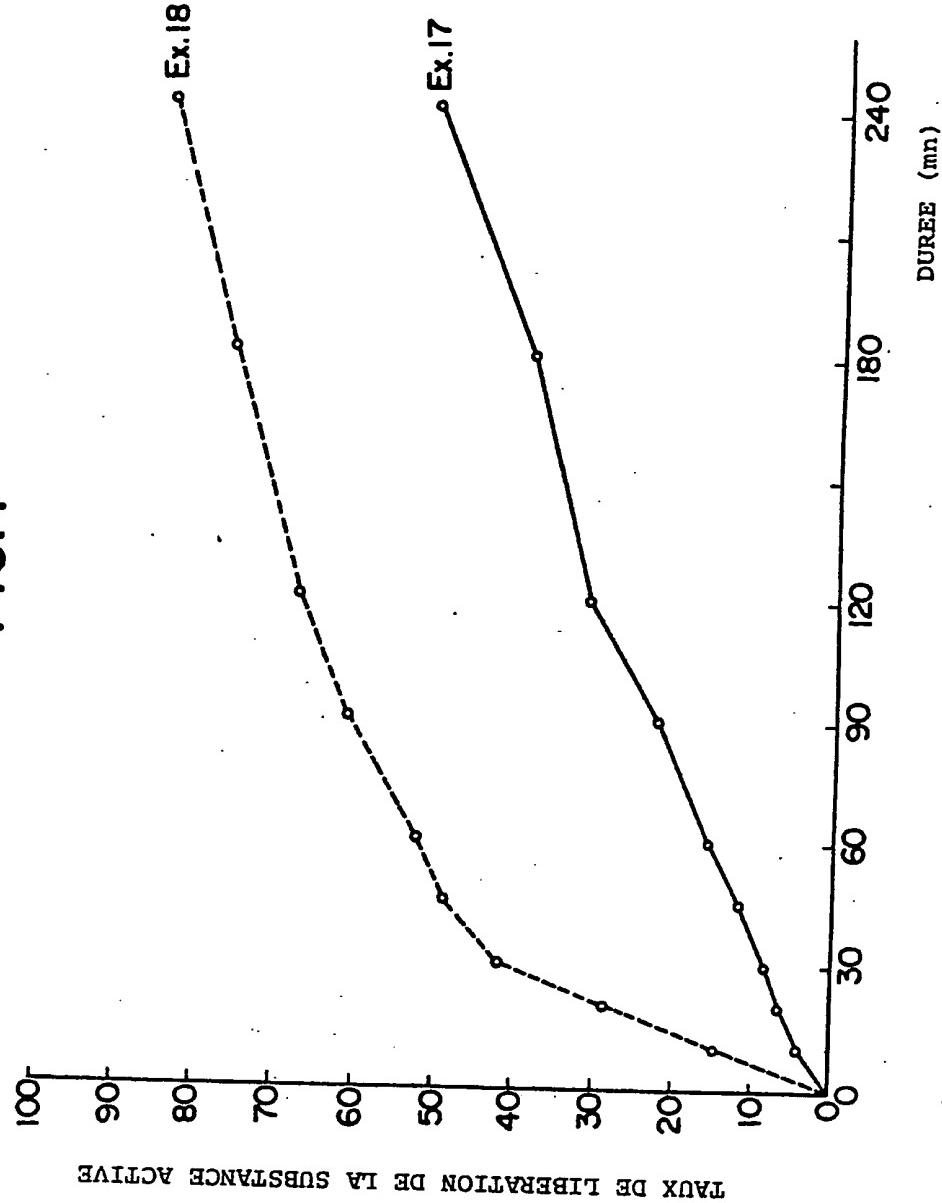
FIG. 6



2582942

5/6

FIG. 7



2582942

6/6

FIG. 8

